

# **TRANSDERMAL THERAPEUTICAL EQUIPMENT FOR INTRODUCING THERAPEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS BESIDES THE CONTROLLED PH- RELATIONS OF THE SKIN SURFACE FURTHERMORE METHOD FOR PRODUCING SQME**

**Patent number:** HU59615  
**Publication date:** 1992-06-29  
**Inventor:** GUPTA ARUN RAJARAM; ROHR UWE; ZIERENBERG  
 BERND  
**Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM KG  
**Classification:**  
 - international: **A61K9/70; A61K9/70; (IPC1-7): A61M37/00; A61L15/44**  
 - european: **A61K9/70E**  
**Application number:** HU19900002638Q 19901129  
**Priority number(s):** DE19893939703 19891201

**Report a data error here**

Abstract not available for HU59615

Abstract of correspondent: **DE3939703**

The invention concerns the improved transdermal application of pharmacologically active compounds.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**206 993 B**

(21) A bejelentés száma: 2638/91  
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 29.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 39 39 703 1989. 12. 01. DE  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 90/02052  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/07998

(51) Int. CL<sup>5</sup>

**A 61 M 37/00**

**A 61 L 15/44**

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(72) Feltalálók:

dr. Gupta, Arun Rajaram, Ingelheim/Rhein (DE)  
dr. Rohr, Uwe, Gau-Algesheim (DE)  
dr. Zierenberg, Bernd, Bingen (DE)

(73) Szabadalmaz:

Boehringer Ingelheim KG,  
Ingelheim/Rhein (DE)

**(54) Transzdermális gyógyászati eszköz gyógyászati hatóanyagoknak  
a bőrfelület szabályozott pH-viszonyal mellett való beadásához**

**(57) KIVONAT**

A transzdermális – bőrön át ható – gyógyászati eszköz tapaszként van kialakítva hatóanyag-áteresztő hátsó réteggel, hatóanyagot tartalmazó tárolórészsel, valamint a bőrhöz való rögzítést biztosító eszközzel, adott esetben rendelkezik még egy, a hatóanyag-leadást szabályozó membránnal. Az eszköz legalább egy, gyógyszerészetileg elfogadható, a bőrfelület pH-ját előre

meghatározott értékre beállító adalékanyagot tartalmaz. A hatóanyag célszerűen klenbuterol.

A találmány szerinti eszköz segítségével a bőrfelület pH-ja egy előre meghatározott tartományban állandó szinten tartható, amely megfelel az aktív hatóanyag maximális áramlási sebességének ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ ).

A szakirodalomban meglehetősen jól ismertek azok a pufferrendszerek, illetve pufferkeverékek, melyeknek segítségével a pH értéke 3 és 10 között tartható.

Az alábbiakban olyan aktív hatóanyagokat sorolunk fel példaként, melyeknek diffúziós jellegzetességei megváltoztathatók a pH beállításával:

phystostigmin, clonidin, fentanyl, MR 2264 [N-(2-metoxi-etil)-noroxi-morfon], efedrin, nikotinsavamid, klenbuterol, pramipexol, lisurid, terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, inzulin, vazopresszin (vasopressin), pitvari natriuretikus peptid (ANP – Atrial Natriuretic Peptide).

A találmány szerinti eljárás előnyei és eredményei más, olyan aktív hatóanyagokra is alkalmazhatók, melyek gyenge bázis, illetve gyenge sav alakjában fordulnak elő.

A találmány szerinti eljárással előállított tapasz előnyösen alkalmazható a bőrfelület pH-jának enyhén savas jellegűvé tételére (pH = 5,5–6,9), miáltal megakadályozható a baktériumok nem kívánt elszaporodása a bőrfelületen, valamint az ennek következtében fellépő bőrirritáció esetleges jelentkezése.

Erre a célra különösen előnyös az olyan semleges molekulák alkalmazása, melyek áramlási sebességét nem, vagy csak enyhén befolyásolja a bőr pH-ja; ilyen például a nitroglicerín.

A szakirodalomból ismertek a találmány szerinti eljáráshoz hasonló gyógyászati hatóanyagoknak szabályozott pH-viszonyok melletti beadására alkalmas transzdermális gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozó eljárások. Ezek általában az alábbi polimerek, illetve kopolimerek egyikének mátrix-rendszerei: polimetakrilát, polivinil-pirrolidon, etil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, polivinil-alkohol, illetve ezek vinil-lauráttal vagy maleinsavval alkotott kopolimerjei, vinil-acetát, illetve vinil-lauráttal vagy maleinsavval alkotott kopolimerje, polivinil-éter, butilkaucuk és polikaprolaktám.

Az előnyös polimerek és kopolimerek előállítására emulziós polimerizációval történik. Az ilyenfajta polimerek esetében az aktív hatóanyagok leadása olyan módon variálható, ha változtatjuk a polimer-részecskék nagyságát, továbbá azáltal, ha 40 és 200 µm közötti tartományban – előnyösen legfeljebb 140 µm-ig – variáljuk a rétegvastagságot, végül pedig azáltal, ha változtatjuk az üveghőmérsékletet.

A részecskénagyság a polimer anyag részecske-átmérőjével áll összefüggésben a polimer anyag előállítását követően, és értéke legfeljebb 500 µm lehet. A részecskénagyság (átmérő) a polimerizáció feltételeitől függően változtatható. A részecskénagyság csökkenése azt eredményezi, hogy növekszik a hatóanyag leadásának mértéke.

Az üveghőmérséklet a monomer-összetétel változtatásával módosítható és például –20° és +80 °C – előnyösen –20° és +40 °C, még előnyösebben –10° és +30 °C – közötti hőmérséklet hozható létre. Az üveghőmérséklet növekedése a hatóanyag-leadás sebességének csökkenésével jár együtt.

Az emulziós polimerizáció módszerének felhasználá-

lásával az alábbi polimerek állíthatók elő, például: PVC, polilaktidok, polisztirol, polivinil-acetát, polibutadién, poliakril-nitril, polivinil-észter, polivinil-éter és a fentiek kopolimerjei. Előnyösek az akrilsav és a metakrilsav metil- és/vagy etil észtereinek emulziós polimerizációval előállított kopolimerjei. Az emulziós polimerek molekulatömege előnyösen  $10^4$  és  $10^7$  között van. A vivőanyag lehet szilárd – például fagyasztásos szárítással előállított – anyag, melyben a polimer-részecskék megtartják alakjukat és méretüket.

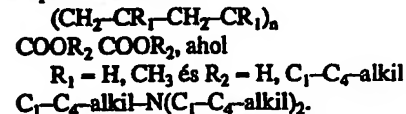
Hatóanyagok transzdermális adagolására szolgáló mátrixrendszerek – bőrtapaszok – tartalmaznak egy hátoldali réteget – ebben található az aktív hatóanyag –, egy aktív hatóanyagot tartalmazó tárolót (aktív hatóanyag mátrix-tár), valamint a rendszert a bőrhöz rögzítő eszközt.

Az aktív hatóanyag leadásának szabályozása történhet a polimer-mátrix megfelelő kiválasztásával, amint azt például a 86 997 számú európai szabadalmi leírás ismerteti, vagy pedig megfelelő membránok alkalmazásával, amilyeneket például a 3 598 122 számú és a 3 598 123 számú amerikai szabadalmi leírás ismert.

A találmány egyik kiviteli alakjánál a rendszer tartalmaz egy olyan hátoldali réteget, mely az aktív hatóanyagra nézve át nem eresztő (áthatolhatatlan); egy polimer mátrixot, melyben az aktív hatóanyag, valamint 2–10%-nyi mennyiségben egy gyenge bázis, gyenge sav vagy só található a bőr pH-jának beállítása céljából, végül egy, a rendszert a bőrhöz rögzítő eszközt.

Az aktív hatóanyagot tartalmazó mátrix előnyösen emulziós polimerizációval előállított poliakrilátból áll. Ilyen típusú rendszereket ismertet például a 2 920 500 számú közzétett német szabadalmi leírás, a 209 121 számú Európa-szabadalmi bejelentés és a 86 997 számú Európa-szabadalom, melyeknek tartalmára leíráunkban is hivatkozunk.

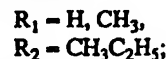
Különösen előnyös emulziós polimerek az akril- és metakrilsav alkilésztereinek kopolimerjei. Az általános képlet a következő:



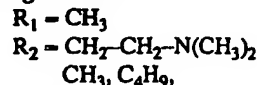
Az átlagos molekulatömeg  $6 \times 10^4$  és  $1,6 \cdot 10^7$  között van, előnyösen a  $10^4$  és  $10^6$  közötti tartományba esik.

Előnyösnek tekinthetők az alábbi – a Röhm GmbH (Darmstadt) által előállított – Eudragit emulziós polimerek, illetve keverékeik, és pedig a következők:

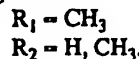
E 30 D molekulatömeg: 800 000



E 12,5/100 molekulatömeg: 150 000



L/S 100 molekulatömeg: 135 000



anyag – mely a pH szabályozását biztosítja – egyenletesen oszlik meg egy polimer mátrixban. A használat előtt a (30) védőfilmet eltávolítjuk, és ezáltal a (31) tapadó felület szabaddá válik.

- A 3. ábra a találmány szerinti (10) tapasz egy másik kiviteli alakját szemlélteti, melynél az aktív hatóanyag leadását a (33) membrán szabályozza. A (22) adalékanyag a (34) különálló rétegben helyezkedik el. Ezen az ábrán nem látható a (30) védőfilm.

- A 4. ábrán a találmány szerinti (10) tapasz egy további, az előzőekhez hasonló kiviteli alakját szemléltetjük azzal a különbséggel, hogy ez tartalmaz egy ragadós polimerből álló – (34) különálló réteget is, melyben a (22) adalékanyag található.

- Az 5. ábra egy olyan, találmány szerinti tapasz metszetét mutatja, melynek alsó oldalán a bőr legfelső rétegén áthatolni képes kis (35) tűk helyezkednek el. A (20) polimer mátrix tartalmazza a (21) aktív hatóanyagot és a (22) adalékanyagot. A tapasz lapos (35) külső oldalai alsó felükön a (31) tapadó felületet, illetve réteget tartalmaznak, melynek segítségével a (10) tapasz a bőrhöz rögzíthető.

A továbbiakban a találmány szerinti eljárást ismertetjük részletesebben példáink segítségével.

#### 1. előállítási példa

A klenbuterol-Eudragit NE 30 D oldat előállítása:

Aceton 1734 mg  
ezt helyezzük egy fűthető és légmentesen zárható tartályba, állandó keverés közben, majd klenbuterolt 21 mg és citromsavat 21 mg adunk hozzá lassan, keverés közben. Végül Eudragit NE 30 D-t 434 mg adunk hozzá.

Bezárjuk a fűtőtartályt, majd keverés közben 40 °C hőmérsékletre hevítjük. Ezen a hőmérsékleten a keverést mindaddig folytatjuk, amíg homogén oldat nem keletkezik. Az oldatnak csomómentesnek kell lennie. Az oldat viszkozitása előnyösen 3000 és 4000 mPas között van. A felmelegített oldatot olyan, direkt bevonást biztosító szerkezet segítségével alkalmazzuk, mely az alábbi részekből áll: felhordó készülék, melegítő csatorna és hűtő szerkezet. Egy rögzített kés (úgynevezett simító kés) van a felhordó készülék haladási irányára merőlegesen elhelyezve. A fent ismertetett módon előállított, viszkozus acetonsoldatot a kés segítségével egy hordozó filmre visszük fel.

A filmet tehát így módon azzal az eljárással állítjuk elő, melyet a „Technologische Schriftenreihe: Veredelung bahnförmiger Materialien, Beschichten und Imprägnieren” (Berger Verlag, Frankfurt) – „Technológiai leírásorozat: szalag alakú anyagok kikészítése, bevonatolása és impregnálása” – ismerteti.

Az öntött filmben lévő acetont eltávolítása történhet környezeti hőmérsékleten párologtatással, vagy pedig fűtő csatorna segítségével. A bevont hordozó csíkot lehűtjük, majd rátekerjük a filmre. Bármilyen kívánt méretű darab vágható stancolással. A darabokat fedőtapaszra ragasztjuk, majd ezt követően felragasztjuk a betegre.

#### 2. előállítási példa

A klenbuterol-Eudragit NE 30 D oldat előállítása:

Aceton 1734 mg  
mennyiségben egy fűthető és légmentesen zárható tartályba helyezünk, állandó keverés közben, majd klenbuterolt 21 mg

és nátrium-karbonátot 21 mg mennyiségben adunk hozzá lassan, keverés közben.

Végül Eudragit NE 30 D-t 434 mg

mennyiségben adunk hozzá.

Az eljárást a továbbiakban az 1. példában leírtaknak megfelelően folytatjuk azzal a kivétellel, hogy tiszta oldat helyett ebben az esetben szuszpenzió keletkezik.

#### 1. példa

A módosított pH-jú klenbuterol CPA permeabilitása az emberi bőrön keresztül:

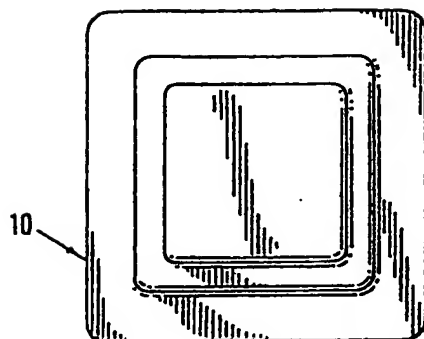
A CPA összetétele:

	pH 10,0	pH 3,5
Klenbuterol	5%	5%
Citromsav		5%
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5%	
Polimetakrilát	90%	90%
Eudragit <sup>®</sup> E 30 D		

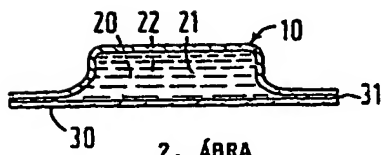
A hatóanyag leadását biztosító készülék egy Franz-féle cella volt. Ez hagyományos módszernek tekinthető a gyógyszerkészítményekből történő hatóanyag-leadás vizsgálatára. A mintavétel 24 és 48 óra múlva történt; ezt követően meghatároztuk a klenbuterol-tartalmat.

Cella	pH-érték: 3,5			pH-érték: 10,0		
	1	2	3	1	2	3
Klenbuterol (diffúzió 24 óra múlva µg/cm <sup>2</sup> -ben)	3,48	0,65	2,64	7,8	11,44	9,84
Klenbuterol (diffúzió 48 óra múlva µg/cm <sup>2</sup> -ben)	5,52	1,69	6,04	21,7	21,3	24,2

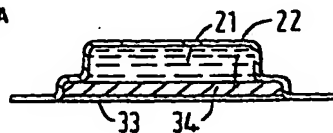
A fentiekből nyilvánvalóan kitűnik, hogy lúgos pH-értéken magasabb a diffúziós sebesség, mint savas pH-nál.



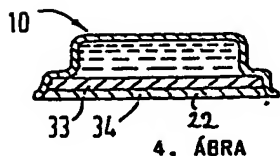
1. ÁBRA



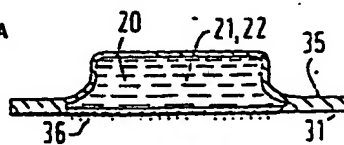
2. ÁBRA



3. ÁBRA



4. ÁBRA



5. ÁBRA